

УДК: 615.217.3

**НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТОКЛОПРАМИДА***С.Н. Панчук, В.Б. Жукова, И.А. Бондаренко, Е.Н. Пасько, И.В. Соловьева*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

**РЕЗЮМЕ**

С использованием технологии вариабельности сердечного ритма (ВСР) изучены нейрогуморальные эффекты метоклопрамида у 18 здоровых добровольцев в условиях острой фармакологической пробы. Установлено, что метоклоприамид снижает общую мощность нейрогуморальной регуляции (НГР) в большей мере за счет подавления симпатической активности и в меньшей - парасимпатической. Степень воздействия препарата на показатели ВСР определялась исходным симпато-вагальным балансом обследованных. Не обнаружено влияния метоклопрамида на направленность реакций показателей ВСР в ортостазе. Действие препарата ограничивалось более значимым уменьшением вклада в регуляторные механизмы парасимпатической составляющей со сдвигом вегетативного баланса в сторону симпатикотонии, вне зависимости от его исходного состояния. Выявленная индивидуальность реакций нейрорегуляторных систем на метоклоприамид предполагает его предварительное тестирование в острой фармакологической пробе, а оптимальный менеджмент пациента требует планирования дозы и схем назначения препарата.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нейрогуморальная регуляция, вариабельность сердечного ритма, метоклоприамид

**ВВЕДЕНИЕ**

В последнее время стали появляться сообщения о развитии кардиоваскулярных побочных эффектов на фоне применения прокинетиков [1, 2, 5]. Именно в связи с выявленным проаритмогенным эффектом в 2000 году FDA запретила использование на рынке США нового прокинетики цисаприда (пропульсида). Среди возможных механизмов развития кардиоваскулярных осложнений обсуждается способность прокинетиков блокировать внутриклеточный транспорт калия [4]. Не исключено и влияние данного класса препаратов на НГР сердечной деятельности [3]. Исследование влияния метоклопрамида, классического представителя прокинетиков, на НГР с использованием технологии ВСР не проводилось.

Целью работы явилось установление общих закономерностей и индивидуальных особенностей изменений НГР у здоровых добровольцев под влиянием представителя прокинетиков

метоклопрамида для создания условий их наиболее рационального клинического применения.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследования проведены на 18 практически здоровых добровольцах молодого возраста ( $20 \pm 2,5$  года). Среди них – 6 мужчин и 12 женщин. Конституциональные данные об обследованных представлены в табл. 1. По росту и весу группы мужчин и женщин были практически одинаковыми. Артериальное давление у всех обследованных соответствовало возрастным нормам. Средние САД и ДАД были несколько ниже у женщин и средняя ЧСС – у мужчин. Изученные конституциональные показатели в выделенных группах описывались законом нормального распределения. Сформированная группа по конституциональным характеристикам была достаточно однородной.

Таблица 1

Конституциональные особенности обследованных добровольцев (М, sd)

Показатели	Группа обследованных	
	Мужчины	Женщины
САД, мм.рт.ст	125 10	115 6
ДАД, мм.рт.ст	80 7	75 6
ЧСС, уд. в минуту	70 7	82 11
Рост, см	175 14	168 8
Вес, кг	75 10	60 6

Согласно протоколу за сутки до исследования добровольцы не принимали кофе и алкоголь, вели спокойный образ жизни. Исследование проводилось в первой половине дня, натощак. Каждому из них давался однократно внутрь натощак метоклопрамид в дозе 10 мг. Используемые в оценке состояния НГР показатели изучались после 30 минутного отдыха до и через 60 минут после приема препарата в горизонтальном и в вертикальном (стоя) положениях (активная ортостатическая проба). Исследование проводилось в два этапа: I этап: 5-минутный отдых в положении лежа, запись 7-минутной ЭКГ – ритмограммы в горизонтальном положении при свободном дыхании, активный переход обследуемых в вертикальное положение, запись 7-минутной ЭКГ - ритмограммы в вертикальном положении при свободном дыхании, однократный пероральный прием метоклопрамида в дозе 10 мг. II этап – после 60-минутного отдыха полностью повторяются шаги I этапа. О состоянии НГР судили по совокупности показателей ВСР и хронотропной функции сердца (электрической фазовой структуры сердечного цикла). ВСР оценивали по совокупности показателей, получаемых в результате анализа ВСР с применением пространственно-временных и про-

мы [Akselrod, 81] и вагусная активность [Taylor, 98].

LF,  $\text{мс}^2$  - мощность в области низких частот (0,04 - 0,15 Гц), на которую по мнению одних авторов оказывают влияние симпатическая и парасимпатическая нервная системы [Akselrod, 81], а других – симпатическая нервная система [Malliani, 91].

LF norm, н.е. - мощность в диапазоне низких частот в нормированных единицах:  $\text{LF}/(\text{Total Power} - \text{VLF}) \cdot 100$  – отражает симпатические модуляции [Montano, 94, Pagani, 86].

HF,  $\text{мс}^2$  - мощность в области высоких частот (0,15-0,4 Гц) – обусловлена модуляциями вагусной активности [Akselrod, 81, Malliani, 91, Pomeranz, 85].

HF norm, н.е. - мощность в диапазоне высоких частот в нормированных единицах:  $\text{HF}/(\text{Total Power} - \text{VLF}) \cdot 100$  – отражает влияния парасимпатической нервной системы [Berger R, 89].

LF/HF, безразм. - отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей –

странственно-спектральных методов. Показатели ВСР рассчитывались в соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [Standards of Measurements, 96]. Расчет показателей производился по средним 5-минутным отрезкам ритмограммы. Первая и последняя минуты 7-минутной записи ритмограммы не учитывались. Первая минута, в соответствии с протоколом исследования – время, необходимое на адаптацию обследуемого к процедуре регистрации кардиоритмограммы, и последняя – время, используемое для измерения АД.

Спектральный анализ ВСР проводился с помощью метода быстрого преобразования Фурье. Рассчитывались следующие характеристики спектра [Standards of Measurement, 96]:

TP,  $\text{мс}^2$  - общая вариабельность длин RR-интервалов.

VLF,  $\text{мс}^2$  - мощность спектра вариабельности длин RR интервалов в диапазоне очень низких частот ( $\leq 0,04$  Гц), в которой находят отражение терморегуляция [Fleisher, 96], влияния ренин-ангиотензиновой систе-

отражает изменения симпатовагального баланса [Pagani, 86, Malliani A, 91, Standards of Measurement, 96].

Параметры LF norm и HF norm - отражают относительный вклад в общую мощность спектра или нормированные значения доменов низких (LF norm, %) и высоких (HF norm, %) частот [Malliani, 91, Eckberg, 97]. Пространственно-временные показатели ВСР не учитывались.

Для анализа электрической фазовой структуры сердечного цикла измерялась средняя продолжительность следующих интервалов ЭКГ: зубец Р, мс – электрическая систола предсердий; интервал QT, мс – электрическая систола желудочков; интервал TP,  $\text{мс}^2$  – как электрическая диастола сердца.

Продолжительность приведенных кардиоинтервалов у каждого из обследованных измерялась во II стандартном отведении по 30 сердечным циклам. Показатели ВСР и электрической фазовой структуры сердечного цикла определялись на мониторной ЭКГ, регистрируемой с помощью компьютерного электрокардиографа “Cardiolab 2000”. Артериальное давление измерялось мембранным тонометром.

По среднему взвешенному значению пока-

зателя LF/HF в горизонтальном положении до приема препарата, обследованные разделены на две равные группы (по 9 человек): группа 1 – лица с исходным значением показателя LF/HF > 1,3; группа 2 – обследованные с исходным значением индекса LF/HF < 1,3. Физиологический смысл такого деления обследованных заключается в том, что по данным [Paganí, 86], отношение мощности спектра вариабельности длин RR-интервалов в области низких частот к мощности спектра в области высоких частот отражает мгновенное значение симпато-вагального баланса.

Не следует идентифицировать выделенные группы лиц с симпатико- (группа 1) и парасимпатикотонией (группа 2), так как значения показателя LF/HF в обследованной нами популяции не выходили за рамки физиологических значений [Standards of Measurement, 96], хотя их тяготение к преобладанию соответствующего звена вегетативной регуляции очевидно.

Результаты обрабатывались методами параметрической и непараметрической статистики после занесения в базу данных, сформированную на основе Excel for Windows. Для каждого из показателей определялись математическое ожидание (M) и стандартное отклонение (sd). Принимая во внимание существенное отклонение распределений большинства изучаемых показателей от нормального, для определения достоверности различий использовались непараметрические методы. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью критерия Т-Уилкоксона. Принят 95% доверительный интервал.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели ВСР у здоровых добровольцев до приема метоклопрамида в исходном положении лежа соответствовали возрастным нормам. Имели место высокая мощность спектра и преобладание мощности низкочастотного домена над мощностью высокочастотного, как свидетельство физиологической симпатикотонии. Характер распределения показателей ВСР по группе обследованных значительно отличался от нормального, что подтверждалось

достаточно большими значениями стандартного отклонения (табл. 2). Данные следует расценивать, как свидетельство высокой внутригрупповой индивидуальности состояния регуляции. Они же подтверждают правильность начинающих доминировать представлений о необходимости персонифицированного подхода к пациенту на всех этапах лечебно-диагностического процесса.

В ортостатической пробе снижение TP происходило преимущественно за счет достоверного уменьшения HF. Мощность VLF и LF также снижалась, но в значительно меньшей степени. В соответствии с этими изменениями абсолютных мощностей отмечалось уменьшение относительного вклада HF и увеличение LF составляющей в TP. Результаты подтверждают существующие представления, в соответствии с которыми физическая нагрузка, в нашем случае активный ортостаз, обеспечивается активацией гуморальных и симпатической нервной системы при угнетении парасимпатической.

Однократный прием метоклопрамида в базальных условиях (лежа на спине) в острой фармакологической пробе у всех добровольцев вызывал снижение показателей ВСР. Общая мощность спектра снижалась за счет уменьшения мощностей всех частотных доменов (VLF, LF, HF), однако значения низкочастотного домена изменялись в большей степени. Нормированные значения после фармакологической пробы практически не изменились, равно как и показатель симпатовагального баланса (табл. 2).

В ортостатической пробе на фоне действия метоклопрамида, как и до его приема, наблюдалось уменьшение TP, которое обеспечивалось исключительно падением HF, тогда как VLF и LF возрастали. При этом LF погм возросло в 1,7 раза, а HF погм снизилось в 2,6 раза. Соответственно, симпатовагальный баланс в ортостатической пробе возрос более чем в четыре раза (с 1,3 лежа до 5,4 стоя).

Степень обнаруженных в ортостатической пробе изменений спектральных показателей ВСР на фоне препарата была существеннее, чем до его приема.

Таблица 2

Изменение показателей ВСР под влиянием метоклопрамида во всей группе обследованных (M, sd)

Показатели	Вся группа обследованных			
	До приема метоклопрамида		После приема метоклопрамида	
	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя
TP, мс <sup>2</sup>	6 723,0	4 672,0	4 029,0	3 155,0
	7 226,0	5 046,0	3 360,0	3 877,0

VLF, мс <sup>2</sup>	2 075,0 2 369,0	2 029,0 2 247,0	1 379,0 849,0	1 526,0 2 447,0
LF, мс <sup>2</sup>	1 898,0 1 904,0	1 548,0 1 171,0	999,0 627,0	1 305,0 1 150,0
LF norm, %	52,0 17,0	73,5 12,4	49,0 16,7	82,6 8,9
HF, мс <sup>2</sup>	2 646,0 3 787,0	737,0 * 1 087,0	1 548,0 † 2 143,0	30,0 462,0
HF norm, %	46,0 14,5	38,4 * 53,3	48,0 † 15,8	18,5 8,3
LF/HF	1,4 1,0	3,4 * 1,8	1,3 † 0,6	5,4 2,4

†, \* - достоверны отличия параметров от наблюдаемых в горизонтальном положении до приема препарата

При изучении показателей ВСР в зависимости от исходного уровня симпатовагального баланса обследованных установлено, что в горизонтальном положении они были изначально выше в группе 2 и ниже – в группе 1 (табл. 3). Соответственно, симпатовагальный баланс (LF/HF) у первых составил 0,7, а у вторых – 2,2. При проведении ортостатической пробы изменения ТР в группах носили разнонаправленный характер. В группе 1 отмечалась тенденция к повышению ТР, тогда как в группе 2 ТР снижалась в 1,7 раза за счет достоверного уменьшения в 5,5 раза HF. В обеих группах наблюдался рост LF norm, а в 1 группе и снижение HF norm. Соотношение LF/HF с 0,7 до 1,0).

Метоклопрамид в группе 1 существенно не повлиял на мощность спектра регуляции в ортостатической пробе. Однако произошло перераспределение вклада составляющих ТР доменов: LF увеличился в 1,6 раза, а HF снизился в 2,2 раза. При этом LF norm возрастал, а HF

LF/HF увеличилось во 2 группе в 3,7 раза, тогда как в 1 группе – в 2 раза.

Метоклопрамид не привел к значимым изменениям ТР в группе 1, тогда как в группе 2 этот показатель снизился в 1,9 раза преимущественно за счет HF составляющей (табл. 3). Уменьшение LF в этой группе оказалось недостоверным. В обеих группах не произошло значимых изменений нормированных значений низко- и высокочастотной составляющей спектра регуляции. Симпатовагальный баланс в группе 1 незначительно смещался в сторону парасимпатического звена (уменьшение значений LF/HF с 2,2 до 1,6), а в группе 2 – в сторону симпатического звена (увеличение югт уменьшался, что привело к увеличению LF/HF в 4 раза. В группе 2 происходило падение ТР за счет уменьшения мощности HF домена. При этом LF norm возрастал, HF norm – падал. Как результат – показатель симпатовагального баланса увеличился в 4,3 раза.

Таблица 3

Показатели ВСР у добровольцев в острой фармакологической пробе с метоклопрамидом: группы с различным исходным уровнем симпатовагального баланса (M, sd)

Показатели	Группы здоровых добровольцев							
	Группа 1				Группа 2			
	До приема		После приема		До приема		После приема	
	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя
ТР, мс <sup>2</sup>	2702,0 2143,0	3195,0 2121,0	2403,0 1617,8	2677,0 1521,0	10744,0 8386,7	6149,0 6714,0	5654,0† 3941,0	3632,0 5420,0
VLF, мс <sup>2</sup>	1037,0 871,0	927,0 296,0	998,0 695,6	1028,0 519,0	3113,0 2966,8	3132,0 2820,0	1760,0 854,2	2024,0 3463,0
LF, мс <sup>2</sup>	1074,0 833,0	1568,0 942,0	833,0 602,4	1403,0 1012,0	2722,0 2350,0	1529,0 1431,0	1164,0 646,5	1206,0 1337,0
LF norm, %	66,0 9,0	77,0 15,0	58,0 11,2	86,0 6,3	37,0 8,9	70,0 8,5	40,0 16,6	79,0 10,0
HF, мс <sup>2</sup>	578,0 537,0	621,0 981,0	540,0 367,8	250†*** 189,0	4715,0 4545,5	854,0* 1241,0	2557,0† 2716,5	410†*** 637,0
HF norm, %	34,0 9,0	22,0* 11,0	39,0 10,7	15,0†*** 5,5	58,0 7,3	55,0 73,0	57,0 15,9	22,0†*** 9,0
LF/HF	2,2	4,3*	1,6,†	6,4†***	0,7	2,6	1,0	4,3†***

	1,0	2,1	0,6	2,1	0,3	0,9	0,5	2,2
--	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1 – горизонтальное положение

2 – вертикальное положение

†, \* – достоверны отличия параметров от наблюдаемых в горизонтальном положении до приема препарата

‡ – достоверны отличия параметров от наблюдаемых в вертикальном положении до приема препарата

\*\* – достоверны отличия параметров от наблюдаемых в горизонтальном положении на фоне действия препарата

Выявленная зависимость показателей ВСР от исходного вегетативного баланса, отражение в ВСР состояния регуляторных систем и связь хронотропии сердца с регуляторными системами предполагали изначальное изучение хронотропных влияний метоклопрамида в группах пациентов с различным исходным уровнем показателя симпатовагального баланса. В базальных условиях время атриовентрикулярного проведения (PQ) и продолжительность электрической систолы (QT) в группах 1 и 2 существенно не различались (табл. 4). Для группы 2 характерна несколько большая продолжительность сердечного цикла (mRR), прежде всего за счет электрической диастолы (TP). В ортостазе продолжительность сердечного цикла укорачивалась, более численно в группе 2, причем, в основном за счет диастолы. Систола укорачивалась в значительно меньшей степени, примерно одинаково в обеих группах. Также уменьшилось время атриовентрикулярного проведения, более существенно в 1 группе.

Метоклопрамид вызвал разнонаправленные изменения продолжительности сердечного цикла в обследуемых группах. В 1 группе mRR удлинился, тогда как во 2 – наблюдалось его укорочение. В обеих группах изменение продолжительности сердечного цикла происходило за счет электрической диастолы. Соответственно, время атриовентрикулярного проведения несколько уменьшилось в 1 и увеличилось во 2 группах. Метоклопрамид не повлиял на направленность и выраженность изменений показателей хронотропии в ответ на ортостаз.

## ВЫВОДЫ

1. Метоклопрамид у здоровых добровольцев снижает общую мощность нейрогуморальной регуляции в большей мере за счет подавления симпатической активности и в меньшей – парасимпатической.
2. Метоклопрамид при большем по степени понижении общей мощности нейрогуморальной регуляции у лиц с исходным симпатовагальным балансом <1,3 сохраняет ее на более высоком уровне, чем у лиц с исходным HF\LF>1,3.
3. В активном ортостазе метоклопрамид не нарушает характер реакций нейрогуморальной регуляции. Действие препарата ограничивается более значимым уменьшением вклада в регуляторные механизмы парасимпатической составляющей со сдвигом вегетативного баланса в сторону симпатикотонии вне зависимости от его исходного состояния.
4. Метоклопрамид не влияет существенно на хронотропию сердца.
5. Долговременное использование метоклопрамида предпочтительно у лиц с исходно высокой общей мощностью нейрогуморальной регуляции без выраженной симпатикотонической реакции на ортостаз.
6. Индивидуальность реакций нейрорегуляторных систем на метоклопрамид предполагает его предварительное тестирование в острой фармакологической пробе; оптимальный менеджмент пациента предполагает планирование дозы и схем использования препарата.

Таблица 4

Показатели хронотропии сердца у добровольцев в острой фармакологической пробе с метоклопрамидом: группы с различным исходным уровнем симпатовагального баланса (M, sd)

Показатели	Вся группа обследованных							
	Группа 1				Группа 2			
	До приема		После приема		До приема		После приема	
	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя
mRR, мс	868,0 92,0	716,5 90,2	892,5 58,2	731,5 103,4	920,5 174,2	674,5 62,9	901,5 190,8	661,95 134,4
QT, мс	367,9 23,1	346,9 31,0	370,6 17,5	344,4 31,8	369,8 37,6	346,5 37,0	369,4 36,1	335,2 33,5
TP, мс	349,8 84,4	237,7 66,8	378,9 65,5	249,8 84,7	413,3 138,3	238,5 145,5	390,2 155,2	228,6 96,0
PQ, мс	147,4	131,9	143,0	137,3	137,4	129,8	141,9	126,8

	15,0	5,2	12,0	8,0	12,6	12,0	15,4	15,2
--	------	-----	------	-----	------	------	------	------

## ЛИТЕРАТУРА

1. Complete heart block induced by intravenous metoclopramide /Huerta Blanco R, Hernandez Cabrera M, Quinones Morales I, Cardenes Santana MA.// An. Med Interna. 2000. Apr. V. 17(4). P. 222-223.
2. Hursidic-Radulovic A. Hypertensive crisis caused by metoclopramide. // Lijec Vjesn. 2000. Jan-Feb. V.122 (1-2). P. 30-31.
3. Is the QT interval an indicator of autonomic state? / Murakawa Y, Yamashita T, Ajiki K, Suzuki J, Hayami N, Fukui E, Kasaoka Y, Omata M, Nagai R.// Jpn Heart J. 2000. Nov. V. 41(6). P. 713-721.
4. Mohammad S., Zhengfeng Z., Qiuming G., January G.T. Blockage of the HERG human cardiac K<sup>+</sup> channel by the gastrointestinal prokinetic agent cisapride. // Am. J. Physiol. 273 (Heart Circ. Physiol. 42). 1997. P. H2534-H2538.
5. Wysowski D.K., Bacsanyl J. Cisapride and fatal arrhythmia. // N.Engl. J. Med. 1996. V. 335. P. 290-291.

## НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ЕФЕКТИ МЕТОКЛОПРАМІДУ

*С.М. Панчук, В.Б. Жукова, І.О. Бондаренко, О.М. Пасько, І.В. Соловйова*  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

## РЕЗЮМЕ

З використанням технології варіабельності серцевого ритму (ВСР) вивчені нейрогуморальні ефекти метоклопраміду у 18 здорових волонтерів в умовах гострої фармакологічної проби. Установлено, що метоклопрамід знижує загальну потужність нейрогуморальної регуляції (НГР) більшим чином за рахунок пригнічення активності симпатичної та, меншим чином, парасимпатичної складової цієї потужності. Ступінь впливу препарату на показники НГР визначався початковим симпато-вагальним балансом обстежених. Не виявлено впливу метоклопраміду на направленість реакцій показників ВСР в ортостазі. Дія препарату була обмежена більш значним зменшенням вкладу у регуляторні механізми парасимпатичної складової із зсувом вегетативного балансу у напрямку симпатикотонії. Ці зміни не залежали від початкового стану симпато-вагального балансу обстежених. Установлена індивідуальність реакцій нейрогуморальних систем на метоклопрамід потребує його попереднього тестування у гострій фармакологічній пробі, а оптимальний менеджмент пацієнта вимагає планування дози та схем призначення препарату.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** нейрогуморальна регуляція, варіабельність серцевого ритму, метоклопрамід

## THE NEUROHUMORAL EFFECTS OF METOCLOPRAMIDUM

*S.N. Panchuk, V.B. Zhukova, I.A. Bondarenko, H.N. Pasko, I.V. Solovjova*  
The Karazin National University of Kharkov

## SUMMARY

Neurohumoral effects of metoclopramidum on 18 healthy volunteers were studied with the help of heart rate variability technology (HRV) under acute pharmacological test conditions. The obtained results indicated that metoclopramidum decreases the total power of neurohumoral regulation (NHR) mostly by depressing sympathetic activity and least - parasympathetic one. The degree of the preparation effect on HRV indexes was determined by the initial sympathovagal balance of the volunteers. Metoclopramidum did not show the ability to modify the directions of HRV parameter changes in conditions of active tilt test. The preparation effect was limited by more significant deposit decrease of a parasympathetic component with a shift of autonomic balance towards sympathetic influences. The above effect was not determined by the initial values of sympathovagal balance. The determined individuality of the neuroregulatory systems response to metoclopramidum intake requires its preliminary testing in acute pharmacological test. The optimal management of a patient requires planning of the dose and regimen of a medication intake.

**KEY WORDS:** neurohumoral regulation, heart rate variability, metoclopramidum